Aus der Medizinischen Abteilung des
Allgemeinen Krankenhauses Lübeck.
Direktor: Prof. Dr. K. Hansen.

Hemeralopie als Symptom bei Thyreotoxikosen und Lebererkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Karl-Heinz Zaffke

aus Berlin.

30. 5. 1939

BERLIN
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1939

M 257

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan:
Referent: } Prof. Dr. R. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

(Aus der Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Lübeck. Direktor: Prof. Dr. K. Hansen.)

Hemeralopie als Symptom bei Thyreotoxikosen und Lebererkrankungen.

Von

Dr. med. **Karl-Heinz Zaffke.**

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. November 1938.)

Birnbacher wies als erster darauf hin, daß der „essentiellen Hemeralopie" eine Störung des Vitaminstoffwechsels, und zwar ein Mangel an fettlöslichem Vitamin A, zugrunde liegen könne; er prägte für dieses „Krankheitsbild" bzw. diese Funktionsstörung den Begriff der Mangelhemeralopie. Störungen des Leberstoffwechsels sollten für die Auslösung der Mangelhemeralopie von Bedeutung sein. Aufgabe der nachfolgenden Untersuchung ist es zu prüfen, inwieweit diese Auffassungen zutreffen und gegebenenfalls, welche Bedeutung sie für die innere Medizin gewinnen können.

Hierzu einige kurze historische Vorbemerkungen: Bitot beschrieb 1863 zuerst bei 29 Kranken das gleichzeitige Auftreten von Xerosis conjunctivae und Hemeralopie. Seiner Auffassung nach sollte die Hemeralopie durch die xerotische Konjunktivalauflagerung bedingt sein. Doch konnte Netter noch im gleichen Jahre nachweisen, daß die Xerosis für die Hemeralopie nicht verantwortlich zu machen sei, da er bei mehreren Patienten Hemeralopie ohne Xerose feststellte. Goldschmidt gelang als erstem im Jahre 1915 die experimentelle Erzeugung der Xerosis conjunctivae an Ratten, die mit Vitamin A-freier Kost ernährt worden waren.

Dieses bestätigten zahlreiche Forscher (Collazo, Goldblatt und Soames u. a.); bei Ratten, Hunden und Vögeln traten nach Vitamin A-freier Ernährung xerotische Bindehautveränderungen auf, außerdem aber auch Hemeralopie. Durch Sugitta, Yoshiue, Hess und Fredericia-Holm wissen wir, daß bei A-Mangel die Hemeralopie stets zuerst auftritt, erst später auch die Xerosis. Birnbacher und Jeans-Zentmire bestätigten dies auch für den Menschen.

Uns interessiert hier die Hemeralopie als erstes (und überdies leicht reversibles!) A-Mangelsymptom.

Unter Hemeralopie oder Nachtblindheit versteht man das Unvermögen, die bei schwacher Beleuchtung bzw. „Dunkelheit" stets eintretende Verschlechterung des Sehens durch einen normalen Adaptationsprozeß auszugleichen. v. Kries hat gelehrt, daß diese mangelnde Adaptationsfähigkeit beim Dämmerungssehen auf einer Schädigung des Stäbchenapparates beruhe. Es sei daran erinnert, daß die schon von M. Schultze (1866) vermutete funktionelle Differenzierung der Leistungen von Stäbchen und Zapfen durch die v. Kriessche „Duplizitätstheorie" ihren exakten Ausdruck fand: Die Zapfen dienen dem Tagessehen, die

Stäbchen dem — nur farblose Helligkeitsempfindungen vermittelnden — Dämmerungssehen. Auf Grund zahlreicher Beobachtungen vermutete v. Kries in dem nur in den Stäbchen enthaltenen Sehpurpur den Träger jener Funktion. Die gute Haltbarkeit des Sehpurpurs im Dunkeln, seine leichte Ausgleichbarkeit im Licht (Boll, Kühne), die Ähnlichkeit der Bleichungswerte des Sehpurpurs mit den „Dämmerungswerten" des Sehens (Trendelenburg), seine Ansammlung im Stäbchen des dunkeladaptierten Auges, seine Abwesenheit im helladaptierten Auge, kurz, all diese und manche anderen sich entsprechenden Beobachtungen berechtigen zu der Annahme, daß „die physiologische Wirkung des Lichtes auf die Stäbchen in irgendeiner Weise mit der chemischen Zersetzung des Sehpurpurs zusammenhängt, und daß die enorme Steigerung der Erregbarkeit der Stäbchen bei der Dunkeladaptation auf der Zunahme ihres Gehaltes an Sehpurpur beruht" (Landois-Rosemann, Lehrbuch).

Von einer Beziehung des Sehpurpurs zum Vitamin A wußte man damals noch nichts, aber die späteren Untersuchungen hierüber haben die v. Kriesschen Theorien nicht nur auf das glänzendste bestätigt, sondern sie auch zu einer bedeutenden und unerwarteten Auswirkung geführt.

Yoshiue konnte in seiner Arbeit „über das Verhalten des Sehpurpurs bei avitaminotischen Tieren" an Hunden nachweisen, daß die Netzhäute der avitaminös (Vitamin A-frei) ernährten Tiere — welch letztere die obengenannten typischen avitaminotischen Zeichen boten —, genau wie die der gesunden, sämtlich purpurhaltig waren. In Übereinstimmung mit Yoshiue fand Fredericia-Holm bei Vitamin A-frei ernährten Ratten die Netzhäute ebenfalls purpurhaltig; jedoch war die Regeneration ihres Sehpurpurs nach Ausbleichung durch intensive Belichtung deutlich verzögert gegenüber der von normal ernährten Kontrolltieren. Die verlangsamte Sehpurpurregeneration ließ sich an Vitamin B-frei ernährten Tieren nicht nachweisen. — Später gelang Yudkin, Kriss und Smith der Nachweis des Vitamin A-Gehaltes der Netzhaut. Durch tägliche Gaben von 30—50 mg getrockneter normaler Netzhaut (von Schweineaugen gewonnen) konnten sie Ratten heilen, die bei Vitamin A-freier Kost unter typisch avitaminotischen Zeichen erkrankt waren; eine tägliche Menge von 20 mg normaler Netzhaut reichte aus, um ungestörtes Wachstum und Gedeihen bei A-frei ernährten Ratten zu gewährleisten. Mit getrockneter Chorioidalsubstanz gelang dieses nicht. Damit war zum erstenmal der Beweis erbracht worden, daß die normale Netzhaut eine Vitamin A-haltige Substanz enthalten muß. Schließlich gelang dann Wald der Nachweis, daß der Sehpurpur eine Vitamin A-Eiweißverbindung darstellt.

Zur Klärung des pathologisch-anatomischen Substrates, das für die Nachtblindheit verantwortlich gemacht werden kann, sei auf Versuche Sugittas hingewiesen, der bei Ratten eine typische A-Avitaminose erzeugen konnte (Vertrocknung der Hornhautoberfläche und hemera-

lop. Verhalten) und der mikroskopisch an den Netzhäuten der getöteten Tiere eine lipoide Veränderung in den Pigmentzellen der Retina im Sinne des vermehrten Vorkommens von Cholesterinestern wahrnahm. Außer dieser Cholesteatose der Pigmentzellen der Retina fand Sugitta besondere Leberzellveränderungen, auf die später noch einzugehen sein wird. Koyannagi wies auch lipoide Substanzen in den Pigmentzellen der Retina bei einer menschlichen Lebercirrhose mit Hemeralopie und Xerose conj. nach.

Fassen wir die bisherigen Untersuchungsergebnisse zusammen, so ergibt sich, daß die Hemeralopie ein konstantes, frühzeitiges Symptom des Vitamin A-Mangels ist. Sie beruht auf einem als Folge des A-Mangels ungenügenden Ersatz des bei Belichtung zersetzten Sehpurpurs.

Methodik der Hemeralopie-Messung.

Bis zum Jahre 1864 war man gezwungen, die Nachtblindheit durch eine genaue anamnestische Analyse festzustellen; eine objektive Prüfung dieser Angaben war damals jedoch noch unmöglich. Erst die Untersuchungen Auberts über die „Dunkeladaptation" ermöglichten eine solche. Seit Aubert spricht man von einer „Adaptation" an die jeweils herrschenden Beleuchtungsverhältnisse. Sein Prinzip, leuchtende Objekte beobachten zu lassen, deren Lichtstärke so abgeschwächt werden kann, daß das Objekt jeweils an der Schwelle der Sichtbarkeit liegt — die sog. „Reizschwellenbestimmung" —, ist auch heute noch die Grundlage aller Apparate zur Bestimmung der Dunkeladaptation (verzögerte bis aufgehobene Dunkeladaptation = Hemeralopie). Diesen technisch noch unvollkommenen Versuchen Auberts folgten größere Adaptationsreihenuntersuchungen, u. a. von Birch-Hirschfeld, der ein Fünfpunkt-Adaptometer angab. An einem solchen verbesserten Modell — dem Lichtsinnprüfer nach Prof. Birch-Hirschfeld — wurden auch unsere Adaptationsprüfungen vorgenommen. Da dieser Apparat bisher nur eine Feststellung der relativen Lichtempfindlichkeit als Vergleichswert zwischen Patienten und normaler Kontrollperson zuließ, der absolute Wert der Lichtempfindlichkeit aber unbekannt blieb, nahmen wir eine *Eichung* des Lichtsinnprüfers nach Milliluxwerten vor. An einem Material von 30 völlig gesunden Personen mit normalen Augen errechneten wir eine Mittelwertkurve (Normalkurve) sowie die obere Streuungsgrenze. An Hand dieser Normalkurve des Dunkeladaptationsverlaufs am B.H.-Apparat kann an jeder Dunkeladaptationskurve eindeutig festgestellt werden, ob sie einen normalen oder einen pathologischen Verlauf nimmt, d. h. ob ein hemeralopes Verhalten bei dem Untersuchten vorliegt oder nicht[1].

[1] Die genaue Beschreibung der Untersuchungsmethodik am B.H.-Gerät, seiner Eichung (Bestimmung absoluter Schwellenreizwerte in Millilux) und Aufstellung der Standardkurve der Hemeralopie s. bei Zaffke: Graefes Arch. **140**, H. 1 (1939).

Dunkeladaptationskurven bei Thyreotoxikosen.

Angeregt durch die Arbeiten von Wendt, Schneider und Widmann, die im Tierversuch und am Menschen Besserung der Thyreotoxikose durch Vitamin A-Behandlung beobachten konnten, legten wir uns die Frage vor, ob bei Thyreotoxikosen ein Vitamin A-Defizit überhaupt vorhanden und nachweisbar sei. Zur Beantwortung dieser Fragestellung erschien uns die Prüfung des Dunkeladaptationsvermögens besonders geeignet, denn — wie schon zu Beginn dieser Arbeit gesagt wurde — das Auftreten der Hemeralopie (Dunkeladaptationsstörung) ist ein besonders früh auftretendes und konstantes Symptom des Vitamin A-Mangels im Organismus. Ein bei Thyreotoxikosen möglicherweise vorhandener Vitamin A-Mangel müßte sich dann durch eine entsprechende Störung

Ta-

Beobachtungsfälle	Geschlecht	Alter	Struma	Exophthalmus	Glanzauge	Tachykardie	Tremor der Hände	Schweiße	Gewichtsabnahme	Diarrhöen
1. K.	♀	34	++	+	+	+	+	++	++	—
2. S.	♀	51	++	—	+	++	+	++	++	+
3. W.	♀	53	Retrostern. Struma	—	+	+	+	++	++	—
4. D.	♀	38	++	+	+	+	++	++	++	—
5. K.	♀	24	+	—	+	—	+	—	(+)	—
6. B.	♀	—	—	+	+	+	+	+	+	—
7. B.	♀	26	(+)	—	+	(+)	+	+	+	—
8. S.	♀	59	—	—	+	—	+	—	++	+
9. P.	♀	57	—	—	+	+	+	++	+++	—
10. S.	♀	44	+	(+)	+	+	+	++	+	+
11. K.	♀	41	—	(+)	+	—	+	++	+	—
12. P.	♀	57	—	—	+	+	+	++	+++	+
13. J.	♀	41	+	—	+	—	+	++	—	—
14. S.	♀	44	+	+	+	—	—	—	++	—
15. K.	♀	52	—	—	+	—	+	+	+	Obst.
16. S.	♀	40	—	—	+	—	—	+	+	+
17. S.	♀	28	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)
18. S.	♀	60	+	+	+	—	—	+	+	—
19. N.	♀	28	—	—	+	+	+	++	++	—
20. H.	♀	53	—	—	+	+	+	+	+	—
21. K.	♀	33	+	+	+	+	+	++	+	(+)
22. S.	♀	60	Retrostern. Struma	—	+	(+)	+	+	++	—

des Verlaufs der Dunkeladaptationskurve nachweisen lassen. In der Tat konnten wir auch bei allen ihrem klinischen Gesamtbild nach voll ausgeprägten Thyreotoxikosen eine deutliche Störung des Dunkeladaptationsvermögens feststellen. Untersuchungen über diese Wechselbeziehung sind unseres Wissens bisher nicht unternommen worden.

An 22 Patienten, die in der Zeit vom Januar bis Juli 1938 wegen thyreotoxischer Beschwerden im Lübecker Krankenhaus Aufnahme fanden, wurden — neben den üblichen klinischen Untersuchungsmethoden — unter den bereits bekannten Bedingungen Adaptationsprüfungen am B.H.-Apparat vorgenommen. Da die Patienten keiner besonderen Vorbereitung hierzu bedurften, konnten die Adaptationsprüfungen ohne

belle 1.

Graefe / Moebius / Stellwag / Symptome	Myokardschaden	Kreislaufinsuffizienz	Grundumsatz %	Bilirubin im Serum mg	Takata-Ara-R.	Beginn der Thyreotoxikose	B.S.G.	Haarausfall	Störungen der Menstruation	Adaptationsstörung
++	o. B.	—	+62			seit 2 J.	8/14	++	—	++
—	++	—	+68			1924 Basedow	4/9	+	—	++
—	++	—	+53		+	seit 1 J.	?	+	—	++
+	+	—	+72		++	$1^1/_2$ J.	12/25	++	+	+++
—	o. B.	—	+23			3 Mon.	8/20	+	—	(+)
—	o. B.	—	+25			5 Mon.	3/10	+	—	(+)
+	o. B.	—	+20			unbest.	1/2	+	—	+
+	—	—	+20			unbest.	8/14	—	—	(+)
—	+	(+)	+40	0,35		1 Jahr	14/36	++	—	++
—	—	—	+62	0,38	++	6 Mon.	11/27	+	—	+
—	?	—	nicht best.	0,49	?	1921 leichter Basedow	6/20	++	—	+
+	+	—	+52	0,60	++	1 Jahr	20/38	++	—	++
—	?	—	+37		?	1933 Basedow	24/36	++	+	(+)
—	+	—	+46		?	3 Woch.	36/51	+	++	+
—	?	—	+31		?	unbest.	4/12	+	—	(+)
—	?	—	+16		?	2 Mon.	6/20	+	—	+
+	o. B.	—	+22		?	4 Jahre	5/15	+	—	(+)
+	+	—	+24	Ikt. 2,1	?	unbest.	25/50	+	—	+
+	+	—	+50		?	unbest.	?	+	+	+
—	++	+	+40		?	4 Woch.	36/44	?	—	+
+	—	—	+60	?	++	6 Mon.	12/25	++	—	+
—	(+)	—	+30	Ikt. 2,1	?	unbest.	25/50	+	—	+

Schwierigkeiten durchgeführt werden. Der Zeitpunkt der Untersuchungen wurde so gewählt, daß wir die Prüfung möglichst in den ersten Tagen des Krankenhausaufenthaltes vornahmen, noch ehe wir zu einer differenten Behandlung der Thyreotoxikose (Bestrahlung, Jodbehandlung nach Plummer, Operation usw.) übergingen. Bei unserer Fragestellung konnten wir uns mit einer einmaligen Adaptationsprüfung begnügen.

Um eine einwandfreie Beurteilung des klinischen Gesamtbildes der Kranken, vor allem der Schwere der vorliegenden Erkrankung, zu ermöglichen, wurden die bei den einzelnen Kranken jeweils nachgewiesenen thyreotoxischen Krankheitszeichen getrennt aufgeführt und tabellarisch zusammengestellt, da eine beschreibende Schilderung dieser klinischen Bilder zu umfangreich werden und außerdem eine nicht ausreichend übersichtliche Vergleichsmöglichkeit bieten würde (Tabelle 1).

Aus der tabellarischen Übersicht geht hervor, daß besonders die Patienten Nr. 1, 2, 3, 4, 9, 12 und 21 das ausgesprochene Bild einer schweren Thyreotoxikose boten. Ein Vergleich mit den betreffenden Adaptationskurven zeigt, daß gerade die Kurven dieser Patienten auch die stärksten Adaptationsstörungen aufweisen. Umgekehrt weisen die Patienten Nr. 8, 13 und 17 nur mäßige thyreotoxische Symptome auf, sie wären ihrem klinischen Gesamtbild nach den eben nachweisbaren, leichten Thyreotoxikosen zuzuordnen. In Übereinstimmung mit diesem klinischen Bild weisen die Adaptationskurven dieser Patienten die geringsten Abweichungen von der Normalkurve auf.

Ehe wir eine weitere Analyse der gefundenen Adaptationskurven vornehmen, ist es notwendig, den Vitamin A-Stoffwechsel im Organismus nach dem Stand unserer derzeitigen Erkenntnisse zu verfolgen, um die Frage beantworten zu können, wie es bei Thyreotoxikosen überhaupt zu Zeichen des Vitamin A-Mangels kommen kann.

Nach Schneider und Widmann gehören das Vitamin A und seine Provitamine zu jenen Vitaminen, über die wir bisher die ausgedehntesten biologischen Kenntnisse besitzen. Hinsichtlich der chemischen Struktur des Vitamins A und der Carotine und Carotinoide sei hier auf die Arbeiten Karrers hingewiesen. Das Vitamin A und seine Provitamine werden beim Menschen vom Darmtrakt aus resorbiert und in der Leber gespeichert; hier wird durch ein besonderes Ferment — die Carotinase — das Carotin in Vitamin A umgewandelt (Wendt, Jeghers). Schneider und Widmann wiesen an Vitamin A-frei ernährten Ratten nach, daß Carotinverfütterung nicht zu einer Vitamin A-Speicherung in der Leber führt; sie erklärten dieses Verhalten durch den Verlust der Umwandlungsfähigkeit von Provitamin A in Vitamin A der durch Vitamin A-freie Kost geschädigten Leber. Ein weiterer Beweis für die enge Beziehung von Vitamin A und Leberstoffwechsel gelang Goldblatt und Soames, die bei Ratten eine typische A-Avitaminose erzeugten und die die danach auftretende Hemeralopie und Xerophthalmie der Tiere durch Verfütterung der Leber solcher Tiere heilten, die zu ihrer Kost zusätzlich 3% Dorschlebertran erhalten hatten. Eine Heilung blieb dann aus, wenn die Tiere Lebern von Vitamin A-frei ernährten Ratten erhielten. Sugitta beobachtete schließlich an Vitamin A-frei ernährten Tieren die konstante Abnahme des Glykogengehaltes der Leberzellen und deren Anreicherung mit Cholesterinestern. — Aus diesen Arbeiten geht also

hervor, daß der Vitamin A-Stoffwechsel auf das engste mit dem Leberstoffwechsel in Verbindung steht.

Betrachtet man — unter Berücksichtigung dieser experimentellen Ergebnisse — die bei unseren Thyreotoxikosen gefundenen deutlichen Dunkeladaptationsstörungen, die ein Ausdruck des im Organismus vorhandenen A-Mangels sind, so drängt sich die Frage auf, ob dieser Vitamin A-Mangel nicht durch die Einwirkung thyreogener Stoffe auf den Leberstoffwechsel bedingt sein könne? — Auch Wendt fand bei schweren Basedowfällen mit erheblichen Grundumsatzsteigerungen ein nahezu völliges Fehlen des Vitamin A im Serum (nach der colorimetrischen Methode von Carr-Price ermittelt). Daß übrigens die Grundumsatzsteigerung allein — wie es theoretisch denkbar wäre — den Vitamin A-Mangel nicht bedingen kann, geht daraus hervor, daß wir bei 2 Kranken Grundumsatzsteigerungen von + 30 und + 40% beobachten konnten (einmal in der Rekonvaleszenz einer Pneumonie, einmal bei einem Diabetes), ohne daß eine Thyreotoxikose vorlag; die Adaptationskurven beider Patienten waren jedoch völlig normal. Eine unmittelbare Beziehung zwischen Stärke der Adaptationsstörung und der Grundumsatzsteigerung besteht also nicht. Wohl aber sieht man bei schweren Thyreotoxikosen, welche meist auch beträchtlichere Grundumsatzsteigerungen aufweisen, auch eine entsprechend hochgradige Störung der Dunkeladaptation, doch ist diese, wie gesagt, nicht von dem Grundumsatz als solchem abhängig.

Zu der Frage, ob bei Hyperthyreosen eine Einwirkung thyreogener Stoffe auf den Leberstoffwechsel besteht, findet man erst in der neueren Literatur über den Zusammenhang von Leberveränderungen und Thyreotoxikosen Hinweise:

Schönholzer prüfte im Tierversuch die Auswirkung der Thyroxinverfütterung auf den Leberstoffwechsel. Die nach Caseindarreichung auftretende Eiweißspeicherung in den Leberzellen blieb nach zusätzlicher Thyroxinverfütterung aus, außerdem fand Schönholzer einen stark herabgesetzten Glykogengehalt der Leber bei morphologischer Leberzellverkleinerung und Protoplasma- und Kernverdichtung. Kleine Thyroxindosen bewirken demnach eine Schädigung der Assimilationsfähigkeit der Leberzellen, größere morphologisch faßbare Leberzellschädigungen. Für seine Auffassung, daß die Leber ein wichtiges Erfolgsorgan für das Schilddrüsenhormon ist, sprechen auch die Resultate Schrumpfs, der durch Galaktosebelastungsprüfungen bei Thyreotoxikosen ein herabgesetztes Assimilationsvermögen der Leber feststellte; auch die Amerikaner Roumans und Warfield konnten bei 33 Thyreotoxikosen durch Prüfung der Leberfunktion in 40% der Fälle starke Störungen dieser Funktion nachweisen.

Mitteilungen über das Zusammentreffen von Thyreotoxikose und Lebercirrhose findet man bei Sattler, Askanacy und bei Marine und Lenhart, ferner erst kürzlich (Mai 1938) bei Schildknecht. Nach Assmann ist in ausgesprochenen Fällen von M. Basedow eine thyreotoxische Leberschädigung als „feststehend" anzusehen. Fügt man die Feststellungen des Pathologen hinzu, so schließt sich der Ring. In einer sehr eingehenden und umfangreichen Arbeit wies Rössle (an einem Material, das er nach seinen eigenen Worten „schon länger als 10 Jahre verfolgte") an den Lebern Basedowkranker Veränderungen nach, die als Folge der

Thyreotoxikose zu werten sind; sie bestehen bei akuten Veränderungen in Nekrosen, die sich bis zum Bild der akuten und subakuten Leberatrophie steigern können. Weiter bestehen Capillarschädigungen, die zu einer serösen Hepatitis führen. Ältere Veränderungen findet man in Form sklerosierender Verödung des Gewebes in Verbindung mit einer „nicht eigentümlichen Cirrhose". In seiner Arbeit zitiert Rössle auch die Beobachtungen von Warthin und Weller, die bei 44 Basedowfällen 38mal eine „interlobäre chronische parenchymatöse Hepatitis" fanden. Habàn nimmt an, daß die Leberveränderungen bei M. Basedow Folge der direkten Toxineinwirkung seien und schlägt für diese Veränderungen die Bezeichnung „Hepar basedowianum" vor.

Faßt man die in der Literatur niedergelegten Resultate zusammen, so spricht vieles dafür, daß — wie Assmann sagt — „eine thyreotoxische Leberschädigung als feststehend zu betrachten" ist.

Bedenkt man, daß die Leber das Organ ist, in dem die Umwandlung des Provitamins in das Vitamin A und die Speicherung des Vitamin A vor sich gehen, so liegt es sehr nahe anzunehmen, daß die bei den Thyreotoxikosen beobachtete Störung der Dunkeladaptation Ausdruck eines A-Mangels ist, welcher durch die thyreotoxische Leberschädigung bedingt wird. Dieser Zusammenhang von Mangelhemeralopie und Leberstörung bei den Thyreotoxikosen wird uns, abgesehen von den oben zitierten Arbeiten Rössles, Assmanns u. a., auch dadurch nahegelegt, daß gerade bei unseren ausgeprägtesten Thyreotoxikosen die Takata-Ara-Reaktion stark positiv ausfiel und damit eine Leberstörung anzeigte. Leberstauung als Ursache der positiven Takata-Ara-Reaktion kam in unseren Fällen nicht in Betracht, da Stauung nicht vorhanden war. Die Stauungsleber selbst kann, wie wir sogleich sehen werden, ebenfalls zu Hemeralopie führen, doch sind bei ihr die Adaptationsstörungen niemals so ausgeprägt wie bei der Thyreotoxikose. Überdies sahen wir in unseren Fällen, daß gerade die schwersten Thyreotoxikosen, bei denen die thyreogene Leberschädigung wohl am ausgeprägtesten zu erwarten ist, auch die intensivsten Adaptationsstörungen aufweisen; auch dies spricht ganz für den von uns angenommenen Zusammenhang: daß der bei Thyreotoxikosen vorhandene Vitamin A-Mangel, welcher hier zum erstenmal als ausgeprägte Störung der Dunkeladaptation nachgewiesen werden konnte, Folge der thyreogenen Leberschädigung ist. — Je nach der Stärke dieser Leberschädigung erwiesen sich auch die Adaptationsstörungen als entsprechend stark ausgeprägt.

Für den bei der Thyreotoxikose schon wahrscheinlich gemachten Zusammenhang von Leberstörung und Hemeralopie bietet sich aber noch ein weiteres Indiz in der Beantwortung der Frage: Sind denn Störungen der Leberfunktion ganz allgemein mit Hemeralopie verbunden? Diese Frage führt uns zu dem zweiten Teil unserer Untersuchungen, welche sich mit der Hemeralopie als Leberfunktionstest befassen und zu differentialdiagnostischen Folgerungen für die verschiedenen Erkrankungen der Leber führen.

Störungen der Dunkeladaptation bei Lebererkrankungen.

a) Bei Lebercirrhose.

Zur Prüfung der Frage, ob auch bei ausgesprochenen Lebererkrankungen Adaptationsstörungen nachweisbar seien, haben wir den Dunkeladaptationsverlauf bei 5 Kranken mit Lebercirrhose, die vom Januar bis Juli 1938 hier aufgenommen worden waren, geprüft.

Zur vergleichenden Beurteilung des klinischen Gesamtbildes wurden die einzelnen Krankheitszeichen wieder tabellarisch geordnet aufgeführt (Tabelle 2). Bei 4 Kranken mit Lebercirrhose wurde die Diagnose durch die Autopsie bestätigt (vgl. als Beispiel die Abb. 4 und 5[1]). Patient Nr. 1 lebt noch. Bei allen 5 Lebercirrhosen fanden wir sehr starke Dunkeladaptationsstörungen; alle Messungen zeigten einen nahezu gleichen Kurvenverlauf. Diese Kurven weisen eine so starke Adaptationsstörung auf, daß ihre besten Dunkeladaptationsleistungen etwa der Helladaptation des Normalen entsprechen, das ist bei den Adaptationskurven der anderen Lebererkrankungen niemals der Fall (vgl. Abb. 6 und 7). Bemerkt sei noch, daß die meisten Kranken spontan Angaben über „schlechte Orientierung in der Dämmerung" und über „starke Blendungserscheinungen" machten. Bei allen Kranken wurden auch der Augenhintergrund und die brechenden Medien untersucht. Pathologische Veränderungen, die den Adaptationstest hätten beeinträchtigen können, wurden dabei nie festgestellt. Die Adaptationskurven der Patienten mit Lebercirrhose weisen einen so gleichsinnigen und prägnanten Verlauf auf, daß wir geneigt sind, von einer „Lebercirrhose-Adaptationskurve" zu sprechen. Daß wir gerade, wie auch später noch gezeigt werden wird, bei der neben der akuten gelben Leberatrophie, die wir noch nicht untersuchen konnten, schwersten, irreparablen Leberschädigung, der Lebercirrhose, auch die stärksten überhaupt beobachteten Störungen der Adaptation fanden, erscheint uns als ein weiterer Beweis dafür, daß die Stärke der Leberschädigung auch in dem Grad der Adaptationsstörung ihren Ausdruck findet. Dies zeigt auch der Vergleich mit den nachfolgend beschriebenen Adaptationskurven bei anderen Lebererkrankungen. Da das Verhalten der Adaptationskurve bei Lebercirrhose ein so typisches ist, glauben wir, daß dieses Verhalten der Adaptation differentialdiagnostisch gegenüber anderen leichteren Lebererkrankungen und als Symptom der Lebercirrhose überhaupt von Bedeutung sein kann.

Wir injizierten unseren Patienten (3) mit Lebercirrhose Vogan (1 ccm intramuskulär) und konnten tatsächlich — einmal bereits nach 15 Min., sonst in den Tagen darauf — eine deutliche Besserung der Adaptationsfähigkeit beobachten. 14 Tage nach der Injektion ließ sich bei dem Patienten Nr. 4 mit Lebercirrhose die Verbesserung der Adaptationsfähigkeit noch feststellen, doch sind die damit gegebenen besonderen

[1] Vgl. Tabelle 2, Nr. 1—5.

Tabelle 2.

Untersuchte Fälle	Alter	Lebervergrößerung	Oesophagusvaricen	Milztumor	Ascites	Ikterus	Subikterus	Bilirubin im Serum mg-%	Takata-Ara-Reaktion	Myokardschaden	Kreislaufinsuffizienz	B.S.G.	Klinische Diagnose	Wa.R. im Blut	Autoptisch bestätigte Lebercirrhose	Adapt.-Störung
1. Fl. ♂	82	++	+	⌀	—	—	+	1,2	++	+	+	52/95	Lebercirrhose, Oesophagus-Ca. Verdacht.	⌀	—	+++
2. G. ♂	57	++		+	++	+		1,4	+++		—	100/165	Lebercirrhose nach M. Bang	⌀	Ja	+++
3. V. ♂		+		+	—	—	+	1,0		+	—	25/54	Lebercirrhose bei Sprue	⌀	Ja	+++
4. B. ♂	59	++	(+)	+	—	+		1,6	++	+	+	117/125	Chron. Cholangitis, Lebercirrhose	⌀	Ja	+++
5. H. ♂	59	++	+	+	++	—	+	1,0	+++	+	+	35/56	Lebercirrhose	⌀	Ja	+++

Tabelle 3.

Untersuchte Fälle	Alter	Lebervergrößerung	Milzvergrößerung	Achol. Stühle	Ikterus	Bilirubin im Serum mg-%	Ascites	Wa.R. im Blut	Myokardschaden Ekg.	B.S.G. mm	Kreislaufinsuffizienz	Rest-N mg-%	Temperatur	Klinische Diagnose	Diagnose autoptisch bestätigt	Adapt.-Störung
6. Sch. ♂	44	—	—	+	+	4,6	—	⌀		11/25	—		normal	Pankreaskopf-Ca.	Ja	+
7. Br. ♂	48	++	—	+	+	2,4	—	⌀	+	24/52	(+)		— bis 38,6	Cholecystitis, Choledochusstein-verschl.	—	+
8. B. ♀	40	++	+	—	++	11,1	zeitweilig	⌀	+	7/15	+	28	— bis 38,6	Chron. Cholangitis, Kreislaufinsuff.		++
9. H. ♀	36	+	+	+	++	8,6	—	⌀		17/38	-	29,6	— bis 38,2	Ict. prolongatus, chron. Cholangitis	—	+
10. S. ♀	64	+	—	—	+	0,84	—	⌀	+	28/56	+		— bis 39,2	Cholecystitis, dek. Aortenvitium	—	—
11. B. ♂	65	+	—	+	+	6,6	—	⌀	+	78/110	+		— normal	Gallengangs-Ca.	Ja	-
12. Sch. ♂	40	(+)	—	—	—	0,26	—	⌀	—	40/68	—		— bis 38,0	Cholecystitis, Thyreotoxikose	—	-

Fragen (erster Zeitpunkt der Wirkung? Dauer der Wirkung?) noch nicht genügend untersucht worden. Erste orientierende Versuche dieser Art liegen für die Hemeralopie bei gastrokolischer Fistel bereits vor[1].

b) Dunkeladaptation bei Lebererkrankungen mit Ikterus.

Im Anschluß an die Dunkeladaptationsprüfung bei Lebercirrhose prüften wir den Dunkeladaptationsverlauf bei 7 Patienten mit Lebererkrankungen und Ikterus verschiedener Genese (vgl. Tabelle 3, Pat. 6 bis 12).

Bei den Patienten Nr. 6, 7 und 11 handelte es sich um einen starken Ikterus bei Choledochusverschluß. Bei Nr. 6 bestand außerdem ein Verschluß des Ductus hepaticus infolge eines Pankreaskopfcarcinoms. In diesem Fall haben die ausgesprochenen Fettdiarrhöen vielleicht noch eine Verstärkung des avitaminotischen Zustandsbildes herbeigeführt, wie wir dies unter anderem von der einheimischen Sprue wissen[2]. Der Choledochusverschluß des Pat. Nr. 7 bestand seit 3 Wochen und war durch einen Choledochusstein bedingt, der später operativ entfernt werden konnte. Schließlich war bei Nr. 11 der Choledochusverschluß durch ein operativ bestätigtes Gallengangscarcinom verursacht; außerdem bestand eine mäßige kardiale Stauungsleber. Bei Nr. 8 handelte es sich um eine Cholangitis mit Rezidivneigung bei erheblicher kreislaufbedingter Stauungsleber und deutlichen peripheren Stauungszeichen.

Der durch eine akute Gallenblasenentzündung hervorgerufene Ikterus bei Nr. 10 bestand nur kurze Zeit. Bei diesem Patienten bestand ein völlig normaler Verlauf der Adaptationskurve.

Pat. Nr. 9 kam zur Adaptationsprüfung, als der durch einen Choledochusstein bedingte Ikterus bereits im Abklingen war.

Die Patientin N. 12 zeigte eine deutliche Adaptationsstörung; der bei ihr bestehende Ikterus war durch eine Cholecystitis bedingt, außerdem bestand eine leichte Thyreotoxikose. Die Summierung dieser beiden leberwirksamen Noxen führte zu einer deutlichen Adaptationsstörung.

Eine Bestätigung der von uns bei Lebererkrankungen festgestellten Adaptationsstörung fanden wir auch in den in der Literatur verstreuten kasuistischen Mitteilungen: so beobachtete Weiss 1892 bei einem 64jährigen Mann (Lebercirrhose und Gallenstein) eine Hemeralopie; Hori konnte (1895) bei einem Patienten mit autoptisch bestätigter Lebercirrhose mit schwerem Ikterus eine Hemeralopie nachweisen. Baas fand bei 2 Patienten mit Leber- und Milzschwellung sowie

[1] Hansen: Einheimische — europäische Sprue. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 50. Kongr. Wiesbaden **1938**, 398.

[2] Genaue Darstellung wird in diesem Archiv erfolgen.

Ikterus Hemeralopie. Neuerdings berichtet Koyannagi über einen Fall von Hemeralopie mit fast vollständiger Xerose der Bindehäute bei Lebercirrhose und Ikterus.

Birnbacher konnte eine „gewisse Schwäche der Leberfunktion" bei hemeralopen Graviden feststellen. Er hebt hervor, daß er in der Mehrzahl der Fälle eine alimentäre Lävulosurie nachweisen konnte.

Alle diese Erfahrungen und unsere Messungen legen es nahe, die Dunkeladaptation bei den Leberschädigungen verschiedenster Art sorgfältig zu prüfen. Erst nach der Beobachtung eines großen Materials wird es möglich sein, zu entscheiden, welche besonderen Hinweise die Hemeralopiekurve für die Differentialdiagnose der einzelnen Lebererkrankungen besitzt. Wir sind zur Zeit noch mit diesen Untersuchungen beschäftigt.

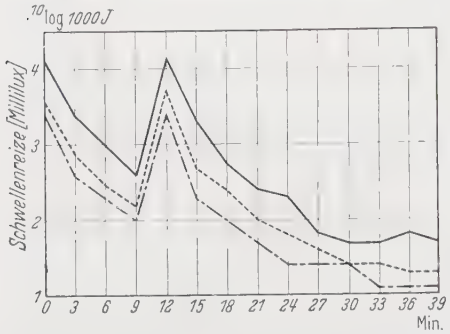

Abb. 1. ——— Obere Grenzwertkurve; ····· Mittelwertkurve; — · — · — Normalkurve. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Schwellenreizwerte in Millilux = J in logarithmischer Darstellung. (Der 2. Gipfel der Kurven entsteht durch dreiminütige Zwischenbelichtung).

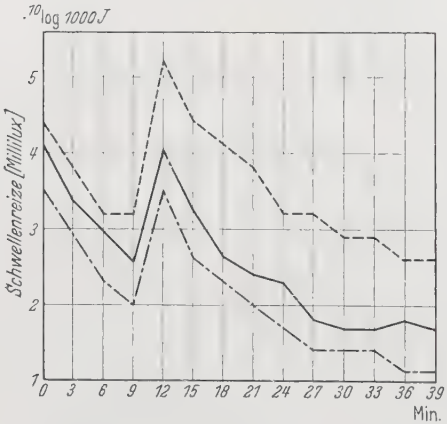

Abb. 2.

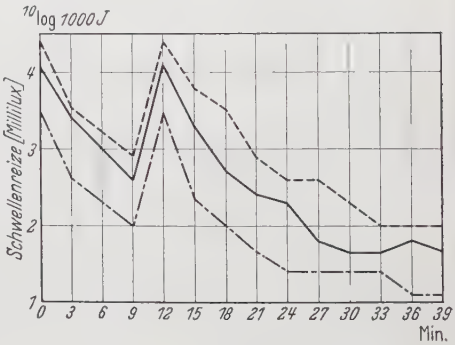

Abb. 3.

Abb. 2. Diagnose: Thyreotoxikose (vgl. Tabelle 1, Fall Nr. 2). — — — Adaptationskurve d. Pat. ——— Obere Grenzwertkurve; — · — · — Normalkurve. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Schwellenreizwerte in Millilux = J in logarithmischer Darstellung.

Abb. 3. Diagnose: Thyreotoxikose (vgl. Tabelle 1, Fall Nr. 18). — — — Adaptationskurve d. Pat. ——— Obere Grenzwert-Kurve. — · — · — Normalkurve. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Schwellenreizwerte in Millilux = J in logarithmischer Darstellung.

Zusammenfassung.

1. Die Hemeralopie ist ein frühzeitiges und regelmäßiges Symptom eines Vitamin A-Mangels. — Zur Messung der Dunkeladaptation bedienten

wir uns des Lichtsinnprüfers nach Birch-Hirschfeld; wir eichten den Apparat nach absoluten Milliluxwerten und bestimmten die

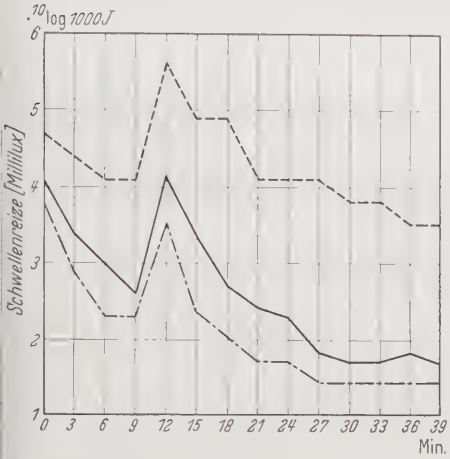

Abb. 4.

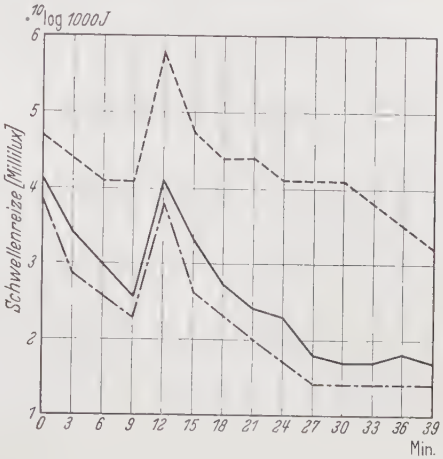

Abb. 5.

Abb. 4. Diagnose: Lebercirrhose (vgl. Tabelle 2, Pat. Nr. 1). – – – – Adaptationskurve d. Pat. ——— Obere Grenzwertkurve. – · – · – Normalkurve. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Schwellenreizwerte in Millilux = J in logarithmischer Darstellung.

Abb. 5. Diagnose: Lebercirrhose bei Sprue (vgl. Tabelle 2, Pat. Nr. 3). – – – Adaptationskurve d. Pat. ——— Obere Grenzwert-Kurve. – · – · – Normalkurve. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Schwellenreizwerte in Millilux = J in logarithmischer Darstellung.

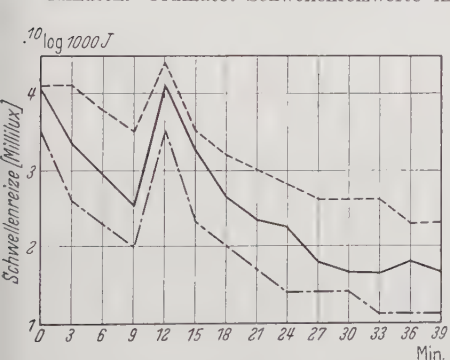

Abb. 6.

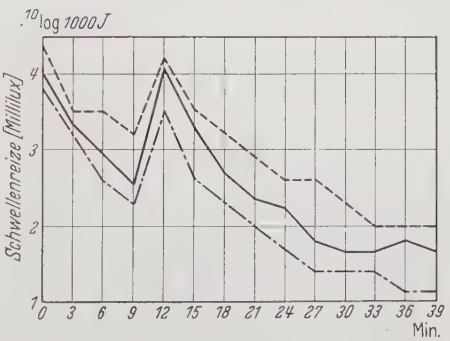

Abb. 7.

Abb. 6. Diagnose: Chronische Cholangitis. Kreislaufinsuffizienz (vgl. Tabelle 3, Fall Nr. 8). – – – Adaptationskurve d. Pat. ——— Obere Grenzwertkurve. – · – · – Normalkurve. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Schwellenreizwerte in Millilux = J in logarithmischer Darstellung.

Abb. 7. Diagnose: Cholecystitis, Choledochussteinverschluß (vgl. Tabelle 3, Pat. Nr. 7). – – – Adaptationskurve d. Pat. ——— Obere Grenzwertkurve. – · – · – Normalkurve. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Schwellenreizwerte in Millliux = J in logarithmischer Darstellung.

Mittelwertskurve sowie die obere und untere Streuungsgrenze der normalen Adaptationswerte.

2. Die Messung der Dunkeladaptation bei 22 Kranken mit Schilddrüsenstörungen ergab, daß bei allen ausgeprägten Thyreotoxikosen ein pathologischer Verlauf der Adaptationskurve im Sinne der Hemeralopie besteht.

Da einerseits durch neuere Arbeiten der Nachweis erbracht worden ist, daß bei ausgeprägten Thyreotoxikosen stets auch eine anatomische Leberschädigung besteht, und da andererseits die Bedeutung der Leber für die Speicherung des Vitamin A bekannt ist, nehmen wir an, daß die bei der Thyreotoxikose vorhandene Hemeralopie (= Vitamin A-Mangel) eine Folge der thyreogenen Leberschädigung ist.

3. Zur Prüfung der Frage, ob Leberschädigungen als solche mit einer A-Mangel-Hemeralopie einhergehen, wurde der Adaptationsverlauf bei 12 Kranken mit verschiedenen Leberstörungen untersucht. Bei diesen verschiedenen Erkrankungen (Icterus catarrhalis, Stauungsleber, Cholecystitis, Lebercirrhose) ist die Hemeralopie verschieden stark ausgeprägt. Der Grad der Adaptationsstörung scheint von der Stärke der Leberschädigung abhängig zu sein.

4. Die stärksten und damit charakteristischsten Adaptationsstörungen wurden bei Lebercirrhosen angetroffen. Hier ist der Kurvenverlauf so charakteristisch, daß er eine wesentliche Hilfe bei der differentialdiagnostischen Unterscheidung der Lebercirrhose von den anderen Lebererkrankungen bedeutet.

5. Inwieweit der Adaptationskurve eine praktische Bedeutung als Leberfunktionstest überhaupt zukommt, wird zur Zeit untersucht.

Schrifttum.

Adamück: Zbl. Augenheilk. **1893**, 54. — Askanacy: Dtsch. Arch. klin. Med. **61**, 118 (1898). — Assmann: Münch. med. Wschr. **1931 I**, 221. — Aubert: Physiologie der Netzhaut. v. Graefe-Saemisch. Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Bd. 2, Kap. 1, S. 1876. Breslau 1865. — Baas: Graefes Arch. **40**, 212 (1894). — Birch-Hirschfeld: Z. ophthalm. Opt. **5**, 44 (1917). — Graefes Arch **92**, 273 1917). Zit. nach Birnbacher. — Birnbacher: Die epidemische Mangelhemeralopie. Berlin: S. Karger 1927. — Bitot: Gaz. Méd. et Chir. Paris **1863**. — Boll: Arch. f. Physiol. **1877** und **1881**. Zit. nach Dittlers Handbuch der Ophthalmologie. Bd. 2. — Carr-Price: Biochemic. J. **20**, 497 (1926). — Collazo: Klin. Wschr. **1934 II**, 1678. — Comberg: Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 2. 1932. — Dittler: Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 2. 1932. — Friedericia-Holm: Amer. J. Physiol. **73**, 63 (1925). — Goldblatt and Soames: Biochemic. J. **17**, 446 (1923). Goldschmidt: Graefes Arch. **10**, 354 (1915). — Habàn: Beitr. path. Anat. **92**, 88 (1933/34). — Hecht: Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 32, S. 282. 1932. — Hess: Arch. Augenheilk. **57**, 298 (1907). — Hori: Arch. Augenheilk. **31**, 293 (1895). Jeans-Zentmire: J. amer. med. Assoc. **108**, 451 (1937). — Jeghers: J. amer. med. Assoc. **109**, 756 (1937). — Ann. int. Med. **10**, 2 (1936/37). — Jess: Zbl. Ophthal. **1922**, Nr 6. — Karrer: Handbuch der Biochemie. Jena 1933. — Kohlrausch: Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 2, S. 282. 1932. — Koyannagi: Klin. Mschr.

Augenheilk. **63**, 836 (1920). — Kries, v.: Ber. Freiburger Naturf. **9**, 61 (1894). — Krienes: Über hemeralopische spezielle akute idiopathische Hemeralopie. Wiesbaden: Bergmann 1896. — Kubli: Arch. Augenheilk. **17**, 409 (1887). — Marine und Lenhart: Arch. int. Med. 8 (1911). — Matthey: Handbuch der Ophthalmologie Bd. 2, S. 279. 1932. — Nagel: Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 2, S. 282. 1932. — Mutch-Griffith: Brit. med. J. **1937**, Nr 4002, 565. — Netter: Gaz. méd. Paris, III. s., **1863**. — Piper: Z. Psychol. **71**, 161 (1903). — Raab u. Terplan: Med. Klin. **1923 II**, 1154. — Rössle: Virchows Arch. **291**, V, 1 (1933). — Sattler: Handbuch der gesamten Augenheilkunde von Graefe-Saemisch. — Schildknecht: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 707. — Schneider u. Widmann: Klin. Wschr. **1934 II**, 1497. — Schönholzer: Beitr. path. Anat. **97**, II, 526 (1936). — Schrumpf: Z. klin. Med. **129**, 95 (1935/36). — Schultze: Arch. mikrosk. Anat. **1866 II**, 175. — Sugitta: Graefes Arch. **125**, 268 (1925). — Vennemann: Arch. Augenheilk. **25**, 203. — Wald: Zit. nach Ammon-Dirschel. Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig: Georg Thieme 1938. — Walter: Arch. Augenheilk. **27**, 71 (1893). Zit. nach Birnbacher. — Wendt: Klin. Wschr. **1935 I**, 9. — Med. Klin. **1936 I**, 27. — Warthinu.Weller: Trans. Assoc. amer. Physicians **15**, 71 (1930). — Weiss: Tübing. ophthalm. Mitt. **1892**, H. 3, 108. — Yoshiue: Arch. Augenheilk. **95**, 140, 1 (1925). — Youmans: J. amer. med. Assoc. **108**, 15 (1937). — Youmans and Warfield: Trans. Assoc. amer. Physicians **39**, 130 (1934). Yudkin, Kriss and Smith: Amer. J. Physiol. **97**, II, 6111 (1931).

Lebenslauf:

Am 7. Oktober 1911 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Karl Zaffke in Berlin-Tempelhof, geboren. Im Februar 1931 legte ich die Reifeprüfung am Friedrichs-Realgymnasium in Berlin ab und begann das medizinische Studium an der Universität Berlin, wo ich im November 1933 meine ärtzliche Vorprüfung bestand. Die klinischen Semester hörte ich gleichfalls an der Universität Berlin, wo ich auch im Herbst 1936 das Staatsexamen ablegte.